



XELJANZ®
(Tofacitinib)
Tabletas Recubiertas

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS Y TROMBOSIS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con XELJANZ presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden llevar a la hospitalización o muerte [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*, *Reacciones Adversas (9.1)*]. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones tomaban inmunosupresores, como metotrexato o corticoides, de forma concomitante.

Si aparece una infección grave, suspenda el tratamiento con XELJANZ hasta que la infección esté bajo control.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, que puede presentar enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Debe examinarse a los pacientes para determinar si hay tuberculosis latente antes de administrar XELJANZ y durante el tratamiento. El tratamiento para la infección latente debe iniciarse antes del uso de XELJANZ.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluidas criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse con enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales, incluyendo herpes zoster, y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.

Deben considerarse con cuidado los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ antes de comenzar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Debe monitorearse a los pacientes de cerca para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes con resultados negativos en la prueba para infección de tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

MORTALIDAD

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) en un estudio de seguridad posterior a la comercialización en curso y de gran tamaño [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

NEOPLASIAS

Se han observado linfoma y otras neoplasias en pacientes tratados con XELJANZ. Se ha observado trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr, con una mayor incidencia en pacientes con trasplante renal bajo tratamiento con XELJANZ y medicamentos inmunosupresores concomitantes [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

TROMBOSIS

Se ha producido trombosis, incluyendo embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis

arterial, en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la Janus quinasa utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Se observó un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más con al menos un factor de riesgo CV tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con XELJANZ 5 mg dos veces al día o bloqueadores de TNF en un estudio de seguridad de gran tamaño posterior a la comercialización. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Evite XELJANZ en pacientes en riesgo. Suspenda XELJANZ y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis [ver Advertencias y precauciones (8.4)].

Para los pacientes con colitis ulcerosa, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr/mantener la respuesta terapéutica [ver Dosis y Administración (6.3)].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

XELJANZ 5 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVAY CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de XELJANZ 5 mg contiene: Citrato de tofacitinib equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente(s):

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas Recubiertas

5. INDICACIONES Y USO

Artritis Reumatoidea

XELJANZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR) moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de XELJANZ en combinación con DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Artritis Psoriásica

XELJANZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de XELJANZ en combinación con DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerosa

XELJANZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa (CU) moderada a severa que presentan una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de uso: no se recomienda el uso de XELJANZ en combinación con terapias biológicas para la CU o con inmunosupresores potentes, como la azatioprina y la ciclosporina

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Instrucciones importantes de administración

- No inicie el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL.
- Se recomienda la interrupción de la dosis para controlar la linfopenia, neutropenia y la anemia [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*, *Reacciones adversas (9.1)*].
- Interrumpa el uso de XELJANZ si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la infección esté controlada [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Tome XELJANZ con o sin alimentos [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

6.2 Dosis Recomendada en la Artritis Reumatoide y la Artritis Psoriásica

La Tabla 1 muestra la dosis diaria recomendada para adultos de XELJANZ y el ajuste de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia severa que se sometan a hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 1: Dosificación recomendada de XELJANZ en Pacientes con Artritis Reumatoide¹ y Artritis Psoriásica²

	XELJANZ
Pacientes Adultos	5 mg dos veces al día
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), o • Inhibidor(es) moderados de CYP3A4 con inhibidor(es) potentes de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) [ver <i>Interacciones Medicamentosas (10)</i>]	5 mg una vez al día
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada o grave [ver <i>Uso en poblaciones específicas (11.7)</i>] • Insuficiencia hepática moderada [ver <i>Uso en poblaciones específicas (11.8)</i>]* 	5 mg una vez al día
	Para pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis en los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis.
Los pacientes con recuento de linfocitos de menos de 500 células/mm ³ , confirmados por repetición de la prueba	Descontinuar la dosificación.
Pacientes con ANC de 500 a 1000 células/mm ³	Interrumpir la dosificación. Cuando ANC es mayor que 1000, reanude 5 mg dos veces al día
Pacientes con ANC menor de 500 células/mm ³	Descontinuar la dosificación
Pacientes con hemoglobina inferior a 8 g/dL o con una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosificación hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

¹ XELJANZ se puede usar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD) en artritis reumatoide.

² XELJANZ se usa en combinación con fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD) en la artritis psoriásica. La eficacia de XELJANZ como monoterapia no se ha estudiado en la artritis psoriásica.

* El uso de XELJANZ no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Cambio de XELJANZ Tabletas recubiertas a XELJANZ XR Tabletas recubiertas de liberación prolongada
 Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a las tabletas recubiertas de liberación prolongada de 11 mg de tofacitinib una vez al día el día después de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

6.3 Dosis Recomendada en Colitis Ulcerosa

La Tabla 2 muestra la dosis diaria recomendada de XELJANZ en adultos y ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4, con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia severa que se someten a hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 2: Dosificación recomendada de XELJANZ en pacientes con colitis ulcerosa

	XELJANZ
Pacientes adultos	<p>Inducción: 10 mg dos veces al día durante al menos 8 semanas; evalúe a los pacientes y la transición a un tratamiento de mantenimiento, dependiendo de la respuesta terapéutica. Si es necesario, continúe con 10 mg dos veces al día durante un máximo de 16 semanas. Interrumpa el tratamiento con 10 mg dos veces al día después de 16 semanas, si no se logra una respuesta terapéutica adecuada.</p> <p>Mantenimiento: 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para los pacientes con pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se puede considerar una dosis de 10 mg dos veces al día y limitarse a la duración más corta, con una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos para el paciente individual. Use la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.</p>
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), o • Inhibidor(es) moderado(s) de CYP3A4 con inhibidor(es) potente(s) de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) <i>[ver Interacciones Medicamentosas (10)]</i>	<p>Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día.</p> <p>Si toma 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día.</p>
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada o grave <i>[ver Uso en poblaciones específicas (11.7)]</i> • Insuficiencia hepática moderada <i>[ver Uso en poblaciones específicas (11.8)]*</i> 	<p>Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día.</p> <p>Si toma 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día.</p>
	<p>Para pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis en los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis.</p>

	XELJANZ
Los pacientes con recuento de linfocitos de menos de 500 células/mm ³ , confirmados por repetición de la prueba	Descontinuar la dosificación.
Pacientes con ANC 500 a 1000 células/mm ³	Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día. Cuando ANC es mayor que 1000, incremente a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica. Si toma 5 mg dos veces al día, interrumpa la dosificación. Cuando ANC es mayor que 1000, reanude 5 mg dos veces al día.
Pacientes con ANC menor de 500 células/mm ³	Descontinuar la dosificación.
Pacientes con hemoglobina inferior a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosificación hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

*El uso de XELJANZ no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Cambio de XELJANZ Tabletas recubiertas a XELJANZ XR Tabletas recubiertas de liberación prolongada
Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg tabletas recubiertas de liberación prolongada una vez al día el día después de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Infecciones graves

Se han informado infecciones graves y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que recibieron XELJANZ. Las infecciones graves que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidermatómico, infecciones de citomegalovirus, infecciones del virus BK, y listeriosis con XELJANZ. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

En la población de colitis ulcerosa (CU), el tratamiento con XELJANZ con 10 mg dos veces al día se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en comparación con 5 mg dos veces al día. Además, se observaron infecciones oportunistas por herpes zóster (incluida meningoencefalitis, oftalmológica y diseminación cutánea) en pacientes que fueron tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

También pueden ocurrir otras infecciones graves que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Evite administrar XELJANZ a pacientes con una infección activa grave, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ antes de comenzar en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- que hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica, o

- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ. Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que desarrolla una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ debe ser sometido a una prueba de diagnóstico rápida y completa, adecuada para un paciente inmunocomprometido; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

También se debe tener cuidado con los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o con los que desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial, ya que podrían ser más propensos a infecciones.

El riesgo de infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y se deben considerar los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección de cada paciente. Se recomiendan los criterios de discontinuación y control para la linfopenia [ver *Dosis y Administración (6.2, 6.3)*].

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados y examinados por infección latente o activa antes de y según las directrices aplicables durante la administración de XELJANZ.

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento, y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe controlar de cerca a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de iniciar la terapia.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zoster), en estudios clínicos con XELJANZ. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ. Se desconoce el impacto de XELJANZ sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes cuya detección fue positiva para hepatitis B o C. La detección de la hepatitis viral debe efectuarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar la terapia con XELJANZ. El riesgo de herpes zóster es mayor en pacientes tratados con XELJANZ y parece ser más elevado en pacientes tratados con XELJANZ en Japón y Corea.

8.2 Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) y que se tratan con XELJANZ 10 mg dos veces al día presentan una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte CV súbita, en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día o con bloqueadores del TNF en un estudio de seguridad posterior a la comercialización en curso y de gran tamaño.

No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la PsA [ver *Dosis y Administración (6.2)*].

Para el tratamiento de la CU, administre XELJANZ en la dosis efectiva más baja y por la duración más

breve necesaria para lograr/mantener la respuesta terapéutica [ver *Dosis y Administración (6.3)*].

8.3 Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia conocida diferente al cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratada con éxito o cuando se considere continuar con XELJANZ en pacientes que desarrollan una neoplasia. Se observaron neoplasias en los estudios clínicos de XELJANZ [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, se diagnosticaron 11 cánceres sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron XELJANZ con o sin DMARD, en comparación con 0 cánceres sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron linfomas y cánceres sólidos en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con XELJANZ.

Durante los 2 ensayos clínicos controlados con PsA, hubo 3 tumores malignos (excluyendo NMSC) en 474 pacientes que recibieron XELJANZ más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses), en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes en el grupo con placebo más DMARD no biológico (exposición de 3 meses), y 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con XELJANZ.

Durante los estudios clínicos controlados de CU (estudios de inducción de 8 semanas y de mantenimiento de 52 semanas), que incluyeron 1220 pacientes, se observaron 0 casos de cáncer sólido o linfoma en pacientes tratados con XELJANZ. En el estudio de extensión a largo plazo, las neoplasias malignas (incluidos los cánceres sólidos y los linfomas) se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En los ensayos controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal *de-novo*, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con XELJANZ (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el escenario posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (NMSCs) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel. En la población con colitis ulcerosa, el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día se asoció con un mayor riesgo de NMSC.

8.4 Trombosis

Se ha producido trombosis, incluyendo embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial, en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés) utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Se observó un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores, que tenían al menos un factor de riesgo CV y que se trataban con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con XELJANZ 5 mg dos veces al día o con bloqueadores del TNF, en un estudio poscomercialización en curso y de gran tamaño. Muchos de estos eventos fueron serios y algunos provocaron la muerte [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la PsA [ver *Dosis y Administración (6.2)*].

En un estudio de extensión a largo plazo realizado en pacientes con CU, se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en los pacientes que tomaban XELJANZ 10 mg dos veces al día, incluida la muerte de un paciente con cáncer avanzado.

Evalúe prontamente a los pacientes con síntomas de trombosis e interrumpa el tratamiento con XELJANZ en los pacientes que presenten síntomas de trombosis.

Evite administrar XELJANZ a los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de presentar trombosis. Para el tratamiento de la CU, administre XELJANZ en la dosis efectiva más baja y por la duración más breve necesaria para lograr/mantener la respuesta terapéutica [ver *Dosis y Administración* (6.3)].

8.5 Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con XELJANZ, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK (por sus siglas en inglés) en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estuvieron recibiendo terapia de fondo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No hubo diferencias perceptibles en la frecuencia de perforación gastrointestinal entre el placebo y los grupos de XELJANZ en ensayos clínicos de pacientes con CU, y muchos de ellos recibieron corticosteroides de fondo.

XELJANZ se debe emplear con precaución en pacientes que puedan presentar un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis o tomando AINEs). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal [ver *Reacciones Adversas* (9.1)].

8.6 Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como el angioedema y la urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad al fármaco en pacientes que reciben XELJANZ. Algunos eventos fueron serios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda rápidamente el tofacitinib mientras evalúa la(s) causa(s) potencial(es) de la reacción [ver *Reacciones adversas* (9.2)].

8.7 Anormalidades de Laboratorio

Anormalidades de Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto de linfocitos por debajo de los valores basales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de terapia. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y graves.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que desarrollan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos en el periodo basal y cada 3 meses en adelante. Para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos [ver *Dosis y Administración* (6.2, 6.3)].

Neutropenia

El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan un RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosis de XELJANZ hasta que el RAN sea mayor

o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presentan un RAN inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos en el periodo basal y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de RAN, [ver *Dosis y Administración* (6.2, 6.3)].

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dL). Se debe interrumpir el tratamiento con XELJANZ en los pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dL mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina en el periodo basal y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina [ver *Dosis y Administración* (6)].

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios que emplearon una terapia con DMARD de base (principalmente metotrexato).

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevaciones de Lípidos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No hubo cambios clínicamente relevantes en las proporciones de colesterol LDL/HDL. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos aproximadamente 4-8 semanas después de haber iniciado el tratamiento con XELJANZ.

Tratar a los pacientes según las guías clínicas [p. ej., Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

8.8 Vacunaciones

Evitar la administración de vacunas vivas de manera concurrente con XELJANZ. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de tratamiento con tofacitinib debe coincidir con los lineamientos de vacunación actuales de los agentes inmunosupresores.

Un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna del virus zóster de varicela, 16 días después de la vacunación con una vacuna de virus vivo atenuado (Zostavax) y 2 días después del inicio del tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tenía el virus de la varicela, como lo evidencia la ausencia de antecedentes de infección por varicela y de anticuerpos de varicela en el periodo inicial. Se discontinuó el tratamiento con tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con las dosis estándar de medicamento antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de iniciar el

tratamiento con XELJANZ.

8.9 Cardiovascular

Disminución del ritmo cardíaco y la prolongación del intervalo PR

Tofacitinib provoca una disminución de la frecuencia cardíaca y una prolongación del intervalo PR. Se debe tener precaución en pacientes con una frecuencia cardíaca baja al inicio del tratamiento (<60 latidos por minuto), una historia de síncope o arritmias, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV), cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. En la medida de lo posible, se debe evitar el uso de medicamentos concomitantes que resultan en una disminución de la frecuencia cardíaca y/o prolongación del intervalo PR, durante el tratamiento con tofacitinib.

8.10 Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han reportado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD por sus siglas en inglés) en ensayos clínicos realizados con pacientes tratados con tofacitinib para artritis reumatoide, aunque el papel de la inhibición de JAK en estos eventos no se conoce. Todos los pacientes que desarrollaron ILD estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, corticosteroides y/o sulfasalazina; los cuales se han asociado con ILD. Los pacientes asiáticos tuvieron un mayor riesgo de ILD.

8.11 Poblaciones especiales:

Pacientes asiáticos: Los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de desarrollar herpes zoster, infecciones oportunistas y enfermedad pulmonar intersticial. También se observó una mayor incidencia de algunos eventos adversos tales como elevación de las transaminasas (AL T, AST) y disminución del recuento de glóbulos blancos. Por lo tanto, tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes asiáticos.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del inserto:

- Infecciones graves [ver Advertencias y Precauciones (8.1)]
- Mortalidad [ver Advertencias y Precauciones (8.2)]
- Enfermedades malignas y linfoproliferativas [ver Advertencias y Precauciones (8.3)]
- Trombosis [ver Advertencias y Precauciones (8.4)]
- Perforaciones gastrointestinales [ver Advertencias y Precauciones (8.5)]
- Hipersensibilidad [ver Advertencias y Precauciones (8.6)]
- Anormalidades de laboratorio [ver Advertencias y Precauciones (8.7)]

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no predecir los índices observados en una población de pacientes más amplia que en la práctica clínica.

Artritis Reumatoide

Los estudios clínicos descritos en las siguientes secciones se realizaron con XELJANZ.

Aunque se hayan estudiado otras dosis de XELJANZ, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día. Una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día no corresponde a un régimen recomendado para el tratamiento de la artritis reumatoide [ver Dosis y Administración (6.2)].

Los siguientes datos incluyen dos ensayos de Fase 2 y cinco ensayos de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos ensayos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de XELJANZ dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes) en monoterapia, 5 mg de XELJANZ dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación

con DMARDs (incluyendo metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indican que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con XELJANZ en el Mes 3 o en el Mes 6, ya sea por la respuesta del paciente (basándose en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, en algunos análisis que se indican a continuación incluyen los pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente, de placebo a XELJANZ, tanto en el grupo de placebo y en el grupo XELJANZ de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y XELJANZ se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ 10 mg dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un ensayo controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de XELJANZ según el criterio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante la exposición de 0 a 3 meses en los ensayos doble ciego, controlados con placebo fue del 4% en los pacientes que recibieron XELJANZ y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 3 meses, la frecuencia global de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos con dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con XELJANZ fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, e infecciones de las vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones Graves

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 3 meses, se informaron infecciones graves en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 12 meses, se informaron infecciones graves en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año de XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día.

Las infecciones graves más comunes incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster, y la infección de las vías urinarias [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Tuberculosis

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 3 meses, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 12 meses, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año de 10 mg dos veces al día de XELJANZ menos 5 mg dos veces al día de XELJANZ.

También se informaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 3 meses, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 12 meses, se informaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día.

La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Tumores malignos

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 3 meses, se informaron neoplasias excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día menos placebo.

En los siete ensayos controlados, durante la exposición de 0 a 12 meses, se informaron neoplasias excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día. Una de estas neoplasias fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el período de 0 a 12 meses en un paciente tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

Los tipos de neoplasias más frecuentes, incluso las neoplasias observadas durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma, y melanoma maligno [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar en 0,04% de los pacientes para los grupos combinados que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ 10 mg dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y graves [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*].

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes para los grupos combinados que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ 10 mg dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre neutropenia y casos de infecciones graves.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos permanecieron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*].

Elevación en los niveles de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con XELJANZ. En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del DMARD concomitante, interrupción de XELJANZ, o reducción de la dosis de XELJANZ, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los ensayos controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos ensayos, se observaron elevaciones de AST superiores a 3x ULN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente desarrolló elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3 x ULN y elevaciones de bilirrubina superiores a 2 x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación en los niveles de Lípidos

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) con un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición en los estudios clínicos controlados:

- La media del colesterol LDL aumentó en un 15% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y en un 19% en el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó en un 10% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y en un 12% en el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día.
- La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ.

En un estudio clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron congruentes

con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de Creatinina Sérica

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones en la creatinina sérica, relacionadas con la dosis, con el tratamiento con XELJANZ. El aumento medio en la creatinina sérica fue <0,1 mg/dL en el análisis de seguridad combinado de 12 meses; sin embargo, al aumentar la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, el tratamiento con XELJANZ fue interrumpido en hasta el 2% de los pacientes debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo con relación al aumento de la creatinina en más de un 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras Reacciones Adversas

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 3: Reacciones Adversas Comunes* en Ensayos Clínicos de XELJANZ para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide Con o Sin DMARD concomitante (0-3 meses)

	XELJANZ 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día**	Placebo
Término preferente	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores	4	4	3
Nasofaringitis	4	3	3
Diarrea	4	3	2
Dolor de cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja a los pacientes aleatorizados y tratados de los siete estudios clínicos

* informado en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de ambas dosis de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que la informada para el placebo.

** la dosis recomendada de XELJANZ para el tratamiento de la artritis reumatoide es de 5 mg dos veces al día [ver Dosis y Administración (6)].

Otras reacciones adversas que tuvieron lugar en estudios de extensión abiertos y controlados incluidos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia

Infecciones e infestaciones: Diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad pulmonar intersticial (los casos se limitaron a pacientes con artritis reumatoide y algunos fueron fatales)

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepato biliares: Esteatosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, eritema, prurito

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo: Dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, hinchazón articular

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Cánceres de la piel no melanoma. Se recomienda un examen periódico de la piel.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia, fatiga, edema periférico.

Experiencia clínica en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato

El estudio de artritis reumatoide VI fue un estudio clínico controlado con principio activo en pacientes sin

tratamiento previo con metotrexato. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios de artritis reumatoide I a través de V.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos de Fase 3, doble ciego, se estudió la administración de XELJANZ en dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA). A pesar de que se han estudiado otras dosis de XELJANZ, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la PsA [ver Dosis y Administración (6.2)].

El estudio PsA-I (NCT01877668) tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un bloqueador del TNF. El estudio PsA-I incluyó un período controlado por placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio PsA-II (NCT01882439) tuvo una duración de 6 meses e incluyó a pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un bloqueador del TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período controlado por placebo de 3 meses.

En estos ensayos clínicos combinados de Fase 3, 238 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 236 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de DMARD no biológico [la mayoría (el 79%) recibió metotrexato]. La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (474 pacientes) incluyó 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

Colitis Ulcerosa

XELJANZ se ha estudiado en pacientes con CU activa moderada a severa en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlado con placebo (UC-I, UC-II, UC-III y rango de dosis UC-V) y un estudio abierto de extensión a largo plazo (UC-IV).

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor de lo reportado en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina-fosfoquinasa en la sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

Ensayos de inducción (Estudio UC-I, UC-II y UC-V):

Las reacciones adversas frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ mayor que la reportada en pacientes que recibieron placebo en los 3 ensayos de inducción fueron: dolor de cabeza, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento creatina-fosfoquinasa en sangre y pirexia.

Ensayo de Mantenimiento (Estudio UC-III)

Las reacciones adversas frecuentes registradas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con una dosis de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que el reportado en pacientes que recibieron placebo se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas Frecuentes* en Pacientes - CU durante el Ensayo de Mantenimiento (Estudio UC-III)

Término preferido	XELJANZ 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día	Con placebo
--------------------------	--	---	------------------------

	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198(%)
Nasofaringitis	10	14	6
Los niveles de colesterol elevado**	5	9	1
Dolor de cabeza	9	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	7	6	4
Creatina-fosfoquinasa, aumentada en la sangre	3	7	2
Erupción	3	6	4
Diarrea	2	5	3
Herpes zoster	1	5	1
Gastroenteritis	3	4	3
Anemia	4	2	2
Náuseas	1	4	3

* reportados en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquier dosis de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que el reportado para el placebo.

** incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento del colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de los triglicéridos en la sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, aumento anormal de las lipoproteínas de baja densidad o aumento de los lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, las neoplasias malignas (incluyendo cánceres sólidos, linfomas y NMSC) se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día [ver Advertencias y precauciones (8.3)]. Cuatro casos de embolia pulmonar se informaron en pacientes que toman XELJANZ 10 mg dos veces al día, incluyendo una muerte en un paciente con cáncer avanzado [ver Advertencias y precauciones (8.4)].

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen los siguientes: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y NMSC [ver Advertencias y Precauciones (8.1, 8.3)].

9.2 Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XELJANZ. Debido a que una población de tamaño incierto informa de manera voluntaria estas reacciones, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a medicamentos (se han observado eventos como angioedema y urticaria).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La Tabla 5 incluye medicamentos con interacciones medicamentosas clínicamente importantes cuando se administran concomitantemente con XELJANZ y las instrucciones para prevenirlas o tratarlas.

Tabla 5: Las Interacciones Relevantes Clínicas que Afectan a XELJANZ Cuando se Administran Concomitantemente con Otros Fármacos

Inhibidores Potentes de CP3A4 (p. ej., ketoconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	Aumento en la exposición a tofacitinib
<i>Intervención</i>	Se recomienda el ajuste de la dosis de XELJANZ [ver Dosis y Administración (6), Farmacología Clínica, Figura 3 (13.3)]
Inhibidores Moderados de CYP3A4 coadministrados con inhibidores potentes de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	Aumento en la exposición a tofacitinib

<i>Intervención</i>	Se recomienda el ajuste de la dosis de XELJANZ [<i>ver Dosis y Administración (6), Farmacología Clínica, Figura 3 (13.3)</i>]
Inductores Potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina)	
<i>Impacto Clínico</i>	Disminución en la exposición a tofacitinib y puede provocar la pérdida o disminución en la respuesta clínica
<i>Intervención</i>	La coadministración con XELJANZ no se recomienda [<i>ver Farmacología Clínica, Figura 3 (13.3)</i>]
Fármacos inmunosupresores (p. ej., azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
<i>Impacto Clínico</i>	Riesgo de inmunosupresión adicional; la coadministración con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica o colitis ulcerosa.
<i>Intervención</i>	No se recomienda la coadministración con XELJANZ [<i>ver Indicaciones y Uso (5), Farmacología Clínica, figura 3 (13.3)</i>]

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Registro de Exposición durante el Embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a XELJANZ durante el embarazo. Se debe recomendar a las pacientes que se inscriban en el registro de XELJANZ si quedan embarazadas. Para inscribirse o para obtener información sobre el registro, las pacientes se pueden comunicar a PER.AEReporting@pfizer.com o al teléfono: +511-6152100 ext. 2117 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia).

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles con el uso de XELJANZ en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado a medicamentos con defectos congénitos mayores, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa en el embarazo (*ver Consideraciones Clínicas*). En estudios de reproducción animal, se observaron efectos teratogénicos y fetocidas cuando las ratas y las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, tofacitinib produjo reducciones en el tamaño de la cría viva, de la sobrevivencia postnatal y del peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (*ver Datos*).

Se desconocen los riesgos de fondo estimados de los principales defectos de nacimiento y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo previo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. Los riesgos de fondo en la población en general de EE. UU. de los principales defectos congénitos y los abortos espontáneos son del 2 al 4% y del 15 al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embrionario/Fetal asociado a la Enfermedad

Los datos publicados sugieren que el incremento de la actividad de la enfermedad se asocia con el riesgo de desarrollar resultados adversos en el embarazo en mujeres con artritis reumatoide o colitis ulcerosa. Los resultados adversos en el embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), recién nacidos de bajo peso (menos de 2500 g) y bebés pequeños para la edad gestacional en el momento del nacimiento.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, en el cual se administró tofacitinib a ratas preñadas durante la organogénesis, tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y de aproximadamente 73 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, húmero, radio, escápula, tibia y cúbito doblado; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; esternebra fusionada y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento en la pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 29 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embrionario en conejos, en el cual se administró tofacitinib a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 30 mg/kg/día en conejas) en ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad en el desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 1.5 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio perinatal y posnatal del desarrollo en ratas preñadas a las cuales se les administró tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la cría viva, supervivencia posnatal, y el peso corporal de las crías a niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2 en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche humana, los efectos en un lactante alimentado con leche materna o los efectos en la producción de leche. Tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes (*ver Datos*). Cuando hay un medicamento presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche humana. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con XELJANZ, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a las pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ (aproximadamente 6 semividas de eliminación).

Datos

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de tofacitinib en la leche en el tiempo se equipararon a las concentraciones séricas, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en relación con el suero materno en todos los puntos temporales medidos.

11.3 Mujeres y Hombres con Potencial de Procrear

Anticonceptivos

Mujeres

En un estudio de reproducción animal, el tofacitinib en ABC múltiple de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día demostraron hallazgos embrio-fetales adversos [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Sin embargo, existe incertidumbre sobre cómo estos hallazgos en animales se relacionan con las hembras con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considere la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.

Infertilidad

Mujeres

Con base en los hallazgos observados en ratas, el tratamiento con XELJANZ podría reducir la fertilidad en mujeres con potencial de procrear. No se sabe si este efecto es reversible [ver *Toxicología No Clínica (14.1)*].

11.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XELJANZ en pacientes pediátricos.

11.5 Uso Geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron con artritis reumatoide en los Estudios I a V, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones graves entre los sujetos tratados con XELJANZ de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

De los 1156 pacientes tratados con XELJANZ en el programa de colitis ulcerosa, un total de 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes de 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

11.6 Uso en Pacientes Diabéticos

Como existe una mayor incidencia de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución con el tratamiento en pacientes con diabetes.

11.7 Insuficiencia Renal

Insuficiencia Moderada y Severa

Los pacientes tratados con XELJANZ con insuficiencia renal moderada o severa tuvieron concentraciones sanguíneas mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (incluidos, pero no limitados a, aquellos con insuficiencia severa que se someten a hemodiálisis) [ver *Dosis y Administración (6.2, 6.3)*].

Insuficiencia Leve

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

11.8 Insuficiencia Hepática

Insuficiencia severa

XELJANZ no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda el uso de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con XELJANZ con insuficiencia hepática moderada tenían una mayor concentración de sangre de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función hepática normal [ver *Farmacología Clínica (13.3)*]. Las concentraciones sanguíneas más altas pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática moderada [ver *Dosis y Administración (6.2, 6.3)*].

Insuficiencia leve

No se requiere ajuste de dosis de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Serología Hepatitis B o C

La seguridad y eficacia de XELJANZ no se han estudiado en pacientes con serología positiva del virus de la hepatitis B o hepatitis C.

12. SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea vigilado por signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) sometidos a hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de tofacitinib disminuyeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculada como la depuración del dializador/flujo sanguíneo que ingresa al dializador, fue alta [media (SD) = 0,73 (0,15)]. Sin embargo, debido a que el aclaramiento no renal de tofacitinib es significativo, la fracción de eliminación total que se produce mediante hemodiálisis fue pequeña, y por lo tanto limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con XELJANZ.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAK, previniendo la fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten citocinas realizando una señalización a través de emparejamiento de JAK (p. ej., JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y las combinaciones de JAK2/JAK2 con IC₅₀ de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK con relación a la eficacia terapéutica.

13.2 Farmacodinamia

El tratamiento con XELJANZ se asoció con reducciones dosis-dependiente de células natural killers CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. Estos cambios generalmente se resuelven en el plazo de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos dosis-dependiente en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoide fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento con XELJANZ en pacientes con artritis reumatoide se observaron rápidas disminuciones en la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de XELJANZ no revierten completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

Se han observado cambios similares en células T, células B y PCR sérica en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. Las inmunoglobulinas séricas totales no se evaluaron en pacientes con artritis psoriásica activa.

13.3 Farmacocinética

Tras la administración oral de XELJANZ, las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan dentro de 0,5 - 1 hora, la vida media de eliminación es cerca de 3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24-48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de dos veces al día.

Tabla 6. Parámetros Farmacocinéticos de XELJANZ Después de Dosis Orales Múltiples

Parámetros PK ^a (CV%)	XELJANZ	
	5 mg Dos veces al día	10 mg Dos veces al día
ABC ₂₄ (ng.hr/mL)	263.4 (15)	539.6 (22)
C _{máx} (ng/mL)	42.7 (26)	84.7 (18)
C _{mín} (ng/mL)	1.41 (40)	3.10 (54)
T _{máx} (horas)	1.0 (0.5 a 14.0 ^b)	0.8 (0.5 a 14.0 ^b)

^a Los valores representan la media geométrica, excepto T_{máx}, para la cual se muestra la mediana (rango) Abreviaturas: ABC₂₄ = área bajo el perfil de tiempo-concentración de 0 a 24 horas; C_{máx} = concentración plasmática máxima; C_{mín} = concentración plasmática mínima; T_{máx} = tiempo hasta C_{máx}; CV = Coeficiente de variación.

^b Los valores más allá de las 12 horas fueron después de la dosis nocturna, la cual fue administrada 12 horas después de la dosis matutina de XELJANZ dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de XELJANZ es del 74%. La administración concomitante de XELJANZ con una comida alta en grasas no produjo ningún cambio en el ABC mientras que la C_{máx} se vio reducida en un 32%. En los ensayos clínicos, XELJANZ se administró sin importar las comidas [ver Dosis y Administración (6.1)].

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. La unión de proteínas de tofacitinib es aproximadamente el 40%. Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina y no parece unirse a α 1-ácido glicoproteína. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y Excreción

Los mecanismos de depuración de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de la excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a

tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en población de pacientes

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que las características farmacocinéticas fueron similares entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación (%) en el ABC de tofacitinib fue generalmente similar en diferentes pacientes con enfermedad, variando desde el 22% a 34% (Tabla 7).

Tabla 7. Exposición a XELJANZ en poblaciones de pacientes con dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día

Parámetros Farmacocinéticos ^a Media geométrica (CV%)	XELJANZ 5 mg 2 veces al día			XELJANZ 10 mg 2 veces al día
	Artritis Reumatoide	Artritis Psoriasisica	Colitis Ulcerosa	Colitis Ulcerosa
ABC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	504 (22.0%)	419 (34.1%)	423 (22.6%)	807 (24.6%)

Abreviaturas: ABC_{0-24,ss} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante 24 horas en estado estacionario; CV = coeficiente de variación.

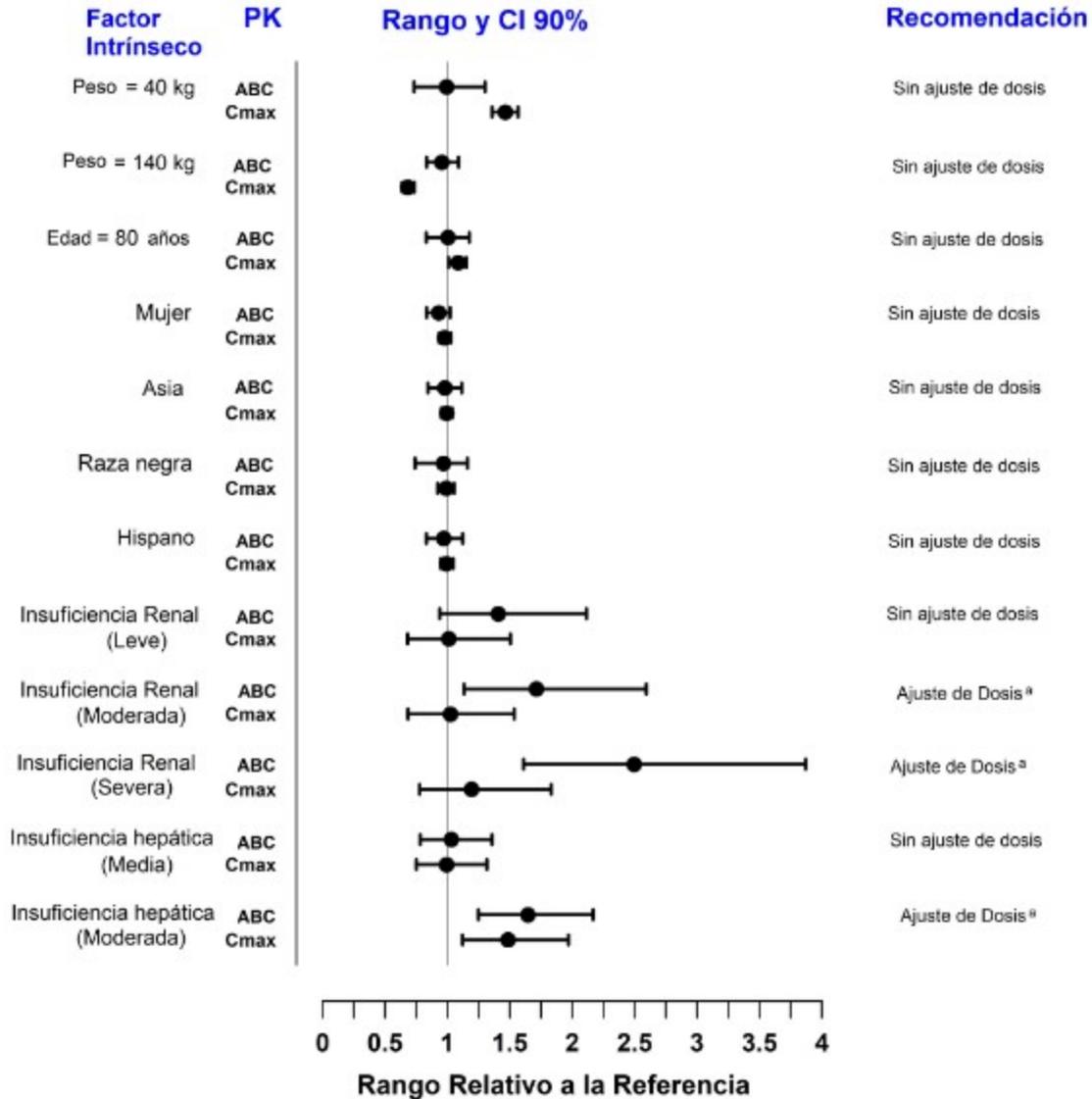
^a. Parámetros farmacocinéticos estimados basados en el análisis farmacocinético de la población.

Poblaciones Específicas

La evaluación de covariables como parte de los análisis de la farmacocinética poblacional en poblaciones de pacientes no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, depuración de creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico (C_{máx}) y concentraciones de valor mínimo (C_{mín}) más bajas en los pacientes más ligeros. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

El efecto de insuficiencia renal y hepática y otros factores intrínsecos sobre la farmacocinética de tofacitinib se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



Nota: Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y raza caucásica, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función renal y hepática normales.

^a [ver Dosis y Administración (6.2, 6.3)] para ajustar la dosis en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, y colitis ulcerosa.

En los sujetos con ESRD mantenidos en hemodiálisis, el ABC media fue aproximadamente un 40% más alto en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% de contribución del aclaramiento renal al aclaramiento total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis [ver Dosis y Administración (6.2, 6.3)] para el ajuste de la dosis en pacientes con AR, PsA y CU).

Estudios en Interacciones medicamentosas

Potencial de XELJANZ para influir en la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones correspondientes a la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con XELJANZ.

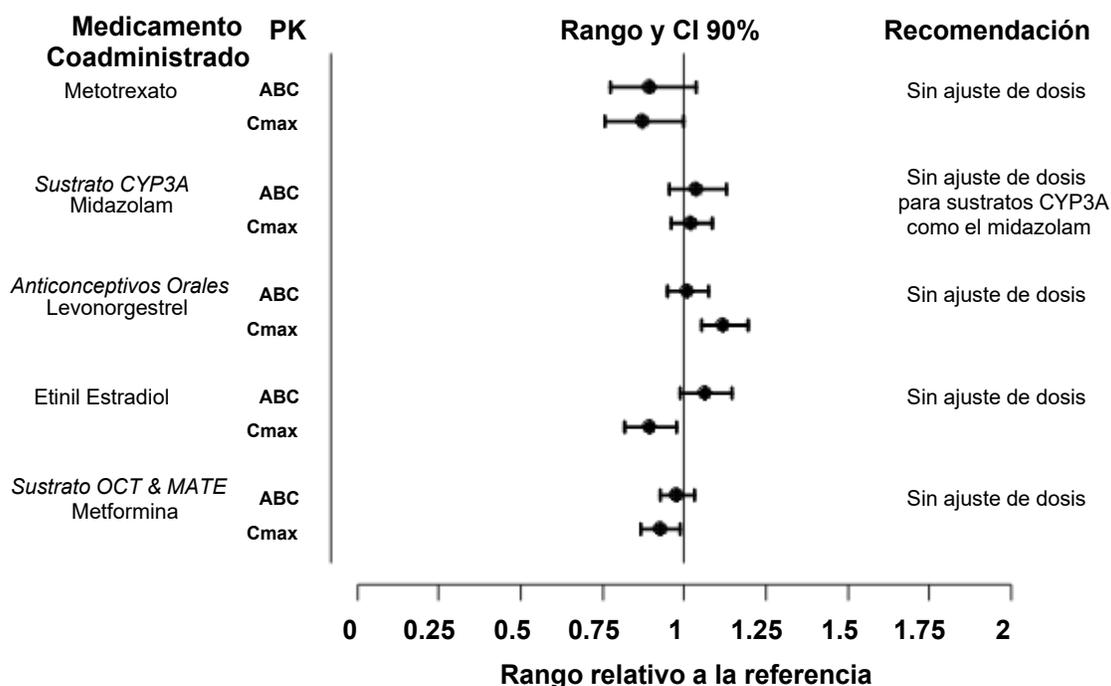
Los estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs) [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] que metabolizan fármacos humanos a concentraciones superiores a 250 veces el estado estable C_{max} de una dosis de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, la administración concomitante con XELJANZ no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en pacientes con artritis reumatoide.

Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

Las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración con XELJANZ se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Impacto de Tofacitinib sobre la farmacocinética de otros fármacos

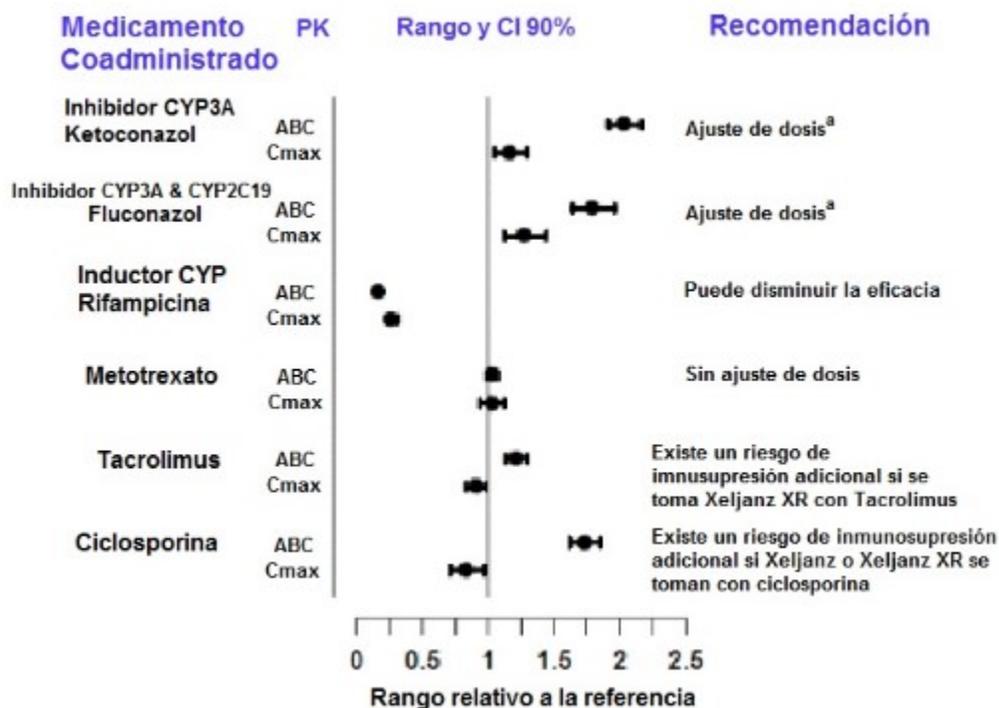


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = Transportador Catiónico Orgánico; MATE = Multifármacos y Extrusión de Compuestos Tóxicos

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de tofacitinib (ver Figura 3).

Figura 3. Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Tofacitinib



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib como único agente.

^a [ver Dosis y Administración (6.2, 6.3), Interacciones Medicamentosas (10)].

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En un estudio toxicológico de 39 semanas de duración realizada en monos, la exposición a tofacitinib produjo linfomas a niveles de aproximadamente 6 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día). No se informaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y de aproximadamente 0.5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (basado en ABC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico de tofacitinib en estudios de carcinogenicidad de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 y en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas. La administración de tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénica en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses realizado en ratas Sprague-Dawley, tofacitinib ocasionó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (tumor maligno del tejido adiposo pardo) y tumores benignos con dosis mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición en la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y de aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día sobre una ABC base). Se desconoce la relevancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo en seres humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de células bacterianas. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de

enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el ensayo *in vitro* de mutación de CHO/HGPRT y en el análisis *in vivo* de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata.

En ratas, tofacitinib redujo la fertilidad femenina debido a un aumento de la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8.3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 10 mg/kg/día). No hubo ningún deterioro de la fertilidad en ratas hembras con niveles de exposición de tofacitinib iguales a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0.5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base a dosis orales de 1 mg/kg/día). La exposición de tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una ABC base en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, en la movilidad de los espermatozoides ni en la concentración espermática.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco 33G28523*, Agua purificada.

*Hidroxipropil metilcelulosa 2910/Hipromelosa 6 cP (E464), Dióxido de titanio (E171), Lactosa monohidrato, Macrogol/PEG3350, Triacetin (triacetato de glicerol)

15.2 Incompatibilidades

No aplica

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con un frasco de polietileno de alta densidad blanco que contiene 60 tabletas recubiertas.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y de manipulación

Sin requisitos específicos

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH - Alemania

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_USPI_LAB-0445-19.0_12Dec2019_v1